Estudos sobre tuberculose

Variações do poder catalasico do sangue na infeção tuberculosa e relações que esse poder mantem com a cráse morfolojica sanguinea.

pelos

Dr. A. Fontes & A. Pinto Junior

Studien ueber Tuberkulose

Katalasenwertschwankungen des Blutes bei tuberkuloeser Infektion und die Beziehungen dieses Wertes zur morphologischen Blutkrase

von

Drs. A. Fontes und A. Pinto Junior

SUMARIO:

Fermentos oxidantes—Fermentos oxidantes diretos e indiretos. Peroxidases e catalases—Localização desses fermentos—Distribuição desses fermentos nos organs dos animais sãos e dos infetados por tuberculose cronica. Catalases do sangue—Catalase do sangue nos casos de tuberculose pulmonar—Tecnica de JOLLES—Variações do poder catalasico do sangue do coelho normal—Observações—Variações do poder catalasico do sangue do coelho com infeção tuberculosa aguda (tipo YERSIN). Observações. Conclusões Bibliografia.

———

Ainda não foi definitivamente estabelecido o papel que os fermentos oxidantes representam no metabolismo bioquimico, quer referindo-se á respiração celular, quer á destruição dos materiaes toxicos por ele formados, ou por elementos extranhos, em circulação nas crases sanguinea ou limfatica.

Alguma cousa entretanto se sabe da produção desses fermentos. O oxijenio só se

INHALTSUEBERSICHT:

Oxydationsfermente – Direkte und indirekte Oxydationsfermente. Peroxydasen und Katalasen—Lokalisierung dieser Fermente—Verbreitung dieser Fermente in den Organen der gesunden und der mit chronischer Tuberkulose infizierten Tiere. Katalasen des Blutes. Katalase des Blutes in Faellen von Lungentuberkulose—JOLLESsches Verfahren—Schwankungen des Katalasenwertes des Blutes des normalen Kaninchens—Beobachtungen—Schwankungen des Katalasenwertes des Blutes des mit akuter Tuberkulose infizierten Kaninchens (Typus YERSIN).—Beobachtungen. Schlussfolgerungen. Bibliographie.

———

Die Rolle, die die Oxydationsfermente im biochemischen Stoffwechsel spielen, sei es in Bezug auf das zellulaere Atmen, sei es in Bezug auf die Vernichtung der durch dasselbe oder durch fremde Elemente gebildeten und in der Blut—oder lymphatischer Krase zirkulierenden toxischen Substanzen, wurde noch nicht endgueltig festgestellt.

fixa na intimidade da estrutura viva á custa de substancias especiais, verdadeiros tipos de fermentos, obedientes ás leis que rejem esses agentes bioquimicos. — Representam esses tipos as oxidases, peroxidases e catalases.

As oxidases, tambem denominadas fermentos oxidantes diretos, caraterizam-se como DUCLAUX definiu, por favorecer em condições fisiolojicas, a oxidação rapida á temperatura ordinaria, á custa do oxijenio atmosferico, de corpos que não seriam atacados por ele, senão lentamente, sem o auxilio daqueles fermentos.

Uma vez essa oxidação feita, esses fermentos podem fixar de novo o O do ar para cedel-o a novos corpos que devem ser oxidados.

É bem diversa essa função daquela que é exercida por corpos duma natureza analoga, porém, não identica, denominados por SCHOENBEIN de *ozonides* e que á primeira vista podem confundir suas propriedades com as propriedades dos verdadeiros fermentos oxidantes diretos.

SCHOENBEIN que denominou esses corpos ozonides, vetores de ozona *(ozontraeger)* pensava que eles retiravam o O do ar para cedel-o ás substancias oxidaveis.

Esses corpos no entretanto, executado o ato de oxidação, não podem renoval-o: ficam esgotados em sua função vetora.

EM. BOURQUELOT pensa deverem ser catalogadas em 4 grupos as substancias oxidantes; dos quais o 1° seria ocupado pelo ozona em natureza, tipo das substancias oxidantes.

Quanto aos outros grupos, já SCHOENBEIN, mostrara que diversos sucos vejetais são dotados da propriedade de reter, por um certo tempo, o ozona, apto a oxidar a tintura de guaiaco, pelo menos emquanto esses sucos não forem aquecidos. O aquecimento destróe esse poder.

É este segundo grupo constituido pelos ozonides de SCHOENBEIN que acreditava que esses corpos ajiam por possuirem uma parte do oxijeno em estado de ozona, apto a passar para outros corpos oxidando-se ou produzindo ozonides mais estaveis.

Etwas wissen wir jedoch schon ueber die Erzeugung dieser Fermente. Der Sauerstoff fixiert sich im Innern des lebenden Baues ausschliesslich auf Kosten spezieller Substanzen, welche richtige Ferment-Typen sind und den diese biochemischen Agenten leitenden Gesetzen unterliegen.

Diese Typen werden durch die Oxydasen, Peroxydasen und Katalasen vertreten.

Die Oxydasen, die auch wohl direkte Oxydationsfermente genannt werden, kennzeichnen sich, wie DUCLAUX feststellte, dadurch, dass sie, in physiologischen Verhaeltnissen, bei Zimmertemperatur, auf Kosten des atmospherischen Sauerstoffs, die Oxydation von Koerpern beguenstigen, welche, ohne die Huelfe dieser Fermente, nicht, oder nur langsam von demselben angegriffen werden sollten.

Nach der Oxydation koennen diese Fermente aufs neue den O der Luft fixieren, und denselben an neue, zu oxydierende Koerper abgeben.

Wohl verschieden ist diese Funktion von derjenigen, welche von Koerpern aehnlicher, aber nicht identischer Natur ausgeuebt wird. Die Eigenschaften dieser letzteren, von SCHOENBEIN *Ozoniden* genannten Koerper koennen beim ersten Blick leicht mit denjenigen der echten direkten Oxydationsfermente verwechselt werden.

SCHOENBEIN war der Meinung, dass diese *Ozoniden* (Ozontraeger) den O der Luft absetzen, um denselben an oxydierbare Substanzen abzugeben.

Diese Koerper aber, einmal die Oxydation vollzogen, sind zu neuer Oxydation nicht mehr imstande; ihre Tragfaehigkeit bleibt erschoepft.

EM. BOURQUELOT meint, dass die Oxydationssubstanzen in 4 Gruppen untergebracht werden sollen, deren erstere Gruppe von dem Ozon in Naturzustand, Typus der Oxydationssubstanzen, eingenommen werden sollte.

Was die anderen Gruppen anbelangt, hat schon SCHOENBEIN bewiesen, dass verschiedene Pflanzensaefte die Eigenschaft besitzen, waehrend einer bestimmten Zeit, das zur Guyaktinkturoxydation geeignete Ozon zu behalten, wenigstens so lange die Saefte nicht erhitzt werden. Die Erhitzung toetet diese Eigenschaft.

O terceiro grupo é constituido por substancias que são oxidantes á custa do O do ar ao qual elas conferem uma certa atividade quimica; são as verdadeiras oxidases ou fermentos oxidantes diretos.

Estes fermentos fixam uma quantidade indefinida de oxijeno e sua ação é sempre acompanhada duma absorpção mais ou menos consideravel daquele ajente.

Extraordinariamente espalhados no reino vivo, acham-se esses fermentos intimamente ligados á função propria da vida.

Ha uma outra classe (4º grupo de BOURQUELOT) de substancias oxidantes cuja ação só é observada em presença da agua oxijenada.

As substancias dessa classe decompoem este corpo de modo, que uma parte do O que se desprende é susceptivel de se fixar sobre determinadas materias oxidaveis.

São as oxidases indiretas ou per-oxidases, leptominas, catalases, sinonimia por que são conhecidos. No pensar de BACH, as oxidações enerjicas que se passam no organismo animal, só se podem dar á custa de transformação do oxijeno passivo do sangue em oxijeno ativo. Essa transformação é feita pelos per-oxidos que se formam á custa da oxidação de materias facilmente oxidaveis.

Estes per-oxidos cuja ação BACH compara á da agua oxijenada, são caraterizados pela presença, no minimo dum grupo – O – O – cujas duas valencias livres sejam saturadas pelas radicais eletro-positivos ou eletro-negativos, mono-ou bi-valentes. Conclue BACH que os fermentos oxidantes que existem no sangue não são provavelmente sinão essas substancias facilmente oxidaveis e eminentemente aptas a formarem per-oxidos.

As catalases se diferenciam das per-oxidases por não darem, como estas, reação com a tintura de guaiaco, quer diretamente, quer indiretamente, na presença de per-oxidos (HAMMARSTEN).

Segundo CHODAT os fermentos oxidantes das celulas vivas devem ser grupados de outro modo, e definidos por outras propriedades (CHODAT, BACH e CHODAT). Os grupos denominados oxidases e descritos com

Die zweite Gruppe wird gebildet durch die Ozontraeger SCHOENBEIN's, der glaubte dass diese Koerper dadurch einwirken, dass sie einen Teil des Sauerstoffs in Ozonzustand besitzen, der, durch seine Oxydierung oder durch die Erzeugung mehr bestaendiger Ozontraeger geeignet sei, in andere Koerper ueberzugehen.

Die dritte Gruppe wird durch Substanzen gebildet, die auf Kosten des O der Luft, welchem sie eine gewisse chemische Wirksamkeit verleihen, oxydieren. Dieses sind die richtigen Oxydasen oder direkten Oxydationsfermente.

Diese Fermente fixieren eine unbestimmte Sauerstoffmenge, und ihre Wirkung wird immer von einer mehr oder weniger betraechtlichen Absorption dieses Agenten begleitet.

Aussergewoehnlich im lebenden Reiche zerstreut, sind diese Fermente mit der eigenen Lebensfunktion eng verbunden.

Es giebt eine andere Klasse (4. Gruppe von BOURQUELOT) von Oxydationssubstanzen, deren Wirkung nur in Gegenwart des Wasserstoffsuperoxyds beobachtet wird.

Die Substanzen dieser Klasse zersetzen diesen Koerper so, dass ein Teil des in Freiheit gesetzten O's imstande bleibt, sich wieder auf bestimmte oxydierbare Substanzen zu fixieren.

Dieses sind die indirekten Oxydasen auch als Peroxydasen, Leptomine, Katalasen bekannt. Nach der Meinung von BACH, koennen die energischen, im Tierorganism stattfindenden Oxydationen nur auf Kosten der Umaenderung des passiven Sauerstoffs des Blutes in aktiven Sauerstoff geschehen. Diese Umbildung findet statt durch die Peroxyden, die sich auf Kosten der Oxydation leicht oxydierbarer Substanzen bilden.

Diese Peroxyden, deren Wirkung BACH mit derjenigen des Wasserstoffsuperoxyds vergleicht, kennzeichnen sich durch die Anwesenheit von mindestens einer Gruppe O – O, deren zwei freie Valenzen durch elektro-positive oder elektro-negative, ein- oder doppelwertige Radikalen gesaettigt seien. BACH kommt zu der Schlussfolgerung, dass die im Blute sich befindenden Oxydationsfermente wahrscheinlich nichts anders seien als diese leicht oxydierbaren und zur Peroxydenbildung im hoechsten Grade geeigneten Substanzen.

Die Katalasen unterscheiden sich von den Peroxydasen dadurch, dass sie in Gegenwart von Peroxyden nicht, wie die letzteren, weder direkt, noch indirekt eine Reaktion mit der Guayaktinktur geben (HAMMARSTEN).

Nach CHODAT sollen die Oxydationsfermente der lebenden Zellen anders grupiert

este nome nada mais são que uma mistura de oxidases e per-oxidases.

As oxijenases são substancias de natureza proteica, contendo como elementos de constituição ferro ou manganez, e que tem a propriedade de fixar o O molecular, transformando-se em per-oxidases.

Catalase seria o fermento capaz de decompor o per-oxido do hidrojeno libertando o O ativo.

A localização desses fermentos no organismo animal constitue um problema ainda não inteiramente elucidado.

Para PORTIER a oxidase do sangue dos mamiferos está localizada nos leucocitos

Nem as globulinas do plasma, soro globulina e fibrinojeno, nem a fibrina possuem propriedades oxidantes fermentativas. Isso ele verificou decantando o plasma, adicionando a pequena camada que ultrapassava a camada leucocitaria algumas gotas de solução de clorureto de calcio a 10% o que permitiu separar ao cabo de algumas horas a camada leucocitaria. Essas massas leucocitarias, eram obtidas por centrifugação duma grande quantidade de sangue, o que permitia obter cerca de vinte gramas de leucocitos separados.

Colocando esses leucocitos em uma solução de clorureto de sodio a 2 % a 40°. e dijeridos pela tripsina, obtinha um liquido muito ativo sobre a tintura de guaiaco; esse poder oxidante era destruido pela ebulição do liquido.

Da mesma opinião são FIESSINGER e ROUDOUWSKA. Esses autores chegam mesmo a precizarem pela tecnica de SCHULTZE, modificada por eles, que as oxidases diretas predominam nos polinucleares neutrofilos e existem tambem nos eosinofilos. Os mononucleares, pelo contrario, deram as mais das vezes reação negativa; algumas vezes entretanto os grandes mononucleares mostraram uma pequena reação.

Concluiram esses A. A. pertencer esta reação aos leucocitos da serie mieloide.

Em relação ás oxidases indiretas para esses mesmos A. A. o sangue contem uma potencia catalitica fraca derivante da constituição ferrujinosa das hematias; o poder catalitico, expressão da ação fermentativa forte, é devido aos elementos leucocitarios. Pensam pois que as oxidases indiretas podem ser localizadas dum modo preciso sobre as granulações leucocitarias e que aí as oxidases diretas

und durch andere Eigenschaften bestimmt werden (CHODAT, BACH & CHODAT). Die unter dem Namen *Oxydasen* beschriebenen Gruppen sollten nichts anders sein als eine Mischung von Oxydasen und Peroxydasen.

Die Oxygenasen seien Substanzen von eiweisshaltiger Natur, die Eisen und Mangan als Konstitutionselemente enthalten, und die Eigenschaft besitzen, durch ihre Umbildung in Peroxydasen, den molekulaeren 0 zu fixieren.

Katalase sollte das Ferment sein, welches imstande sei, durch das Freiwerden des aktiven 0's das Peroxyd des Wasserstoffs zu zersetzen.

Die Lokalisierung dieser Fermente im Tierorganismus ist ein noch nicht ganz aufgeklaertes Problem.

Nach PORTIER soll die Blutoxydase der Saeugetiere in den Leukozyten lokalisiert sein.

Weder die Plasma—und Serumglobulinen und Fibrinogen, noch die Fibrin besitzen die fuer Oxydationsfermente noetigen Eigenschaften. Dies stellte er fest durch die Abklaerung des Plasmas unter Zusatz einiger Tropfen 10 %-iger Calciumchloridloesung zu der kleinen, ueber die Leukozyten hinausgehenden Schicht, was nach einigen Stunden die Abscheidung der leukozytaeren Schicht ermoeglichte. Diese leukozytaeren Massen wurden durch Zentrifugierung einer grossen Blutmenge gewonnen. Man gewann auf diese Weise ungefaehr zwanzig Gram abgeschiedene Leukozyten.

Er stellte diese Leukozyten in eine 2 -% ige NaFl-loesung von 40°, digerierte dieselben durch die Trypsin und erhielt solcherweise eine auf Guayaktinktur sehr aktive Fluessigkeit; diese Oxydationskraft wurde durch Siedehitze zerstoert.

Derselben Ansicht sind FIESSINGER und ROUDOUWSKA. Diese Autoren kommen selbst dazu, mittelst der von ihnen modifizierten Technik von SCHULTZE, anzugeben, dass die direkten Oxydasen in den neutrophilen polynukleaeren Zellen vorherrschen und auch in den eosinophilen Zellen vorhanden sind. Im Gegenteil dazu gaben die mononukleaeren Zellen meistens eine negative Reaktion; einige Male jedoch zeigten die grossen mononukleaeren Zellen eine kleine Reaktion.

Diese Autoren schreiben diese Reaktion den Leukozyten der myeloiden Serie zu.

Was die indirekten Oxydasen anbelangt, sind dieselben Autoren der Ansicht, dass das Blut eine schwache, von der eisenhaltigen Konstitution der roten Blutkoerperchen herruehrende Katalasen-Potenz enthaelt; die katalytische Kraft, Ausdruck der starken Gaehrung, soll den leukozytaeren Elementen

e indiretas estão inteiramente ligadas á granulação do citoplasma que constitue um verdadeiro *pivot* de oxidação.

Para UNNA, os nucleos dos tecidos animais possuem propriedades eminentemente oxidantes.

Demonstrou esse principio com a coloração do Rongálitweiss, coloração produzida pela substancia nuclear, que contrasta com o protoplasma que não a produz.

Essa coloração deriva duma oxidação produzida por ação fermentativa.

Para explicar a chegada do O livre á intimidade do nucleo, sem que ele tenha sido fixado pela substancia protoplasmica, UNNA aventa a hipotese da ausencia de catalase no nucleo, ao contrario do que se dá com o protoplasma.

Em concordancia com essa hipotese verificou esse autor que a quantidade da catalase é mais ou menos proporcional ao poder de redução dos tecidos que tornam o oxijeno molecular (0-0) novamente ativo, visto como pela ação das oxijenases o oxijeno molecular se transforma novamente em peroxido. Sob esse estado ativo é ele armazenado no nucleo.

Em resumo pensa UNNA que: o protoplasma é o lugar de redução, porque contem catalase e não contem per-oxidase, e o nucleo é o lugar de produção do oxijeno ativo porque contem per-oxidase e não catalase.

Parece entretanto que a distribuição do poder oxidante no organismo animal varía com a natureza do tecido.

É pelo menos o que resulta do trabalho de ABELOUS e BIARNÉS. Por esse trabalho os A. A. classificaram os organs do seguinte modo utilizando-se do aldehido salicilico que oxidado se transforma em acido sãlicilico.

Concluem que o poder oxidante varia em ordem decrecente para o baço, pulmão, figado, tiroide, rim, timus, capsulas, supra-renais testiculos. Seguem-se o pancreas, cerebro e musculos.

A verificação dessas experiencias pelo metodo de ROEHMANN e SPITHZER; (Parafenil-endiamina e naftol e sóda) deu o seguin-

zu verdanken sein. Sie meinen also, dass die indirekten Oxydasen genau auf die leukozytaeren Granulationen lokalisiert werden koennen und dass daselbst die direkten und indirekten Oxydasen gaenzlich mit der Zytoplasmagranulation zusammenhaengen, welch letztere eine richtige Oxydations—«*pivot*» darstelle.

Nach der Meinung UNNA's besitzen die Nuclei der tierischen Gewebe vorzuegliche Oxydationseigenschaften.

Diese Grundregel bewies er durch die Rongalittweissfaerbung, hervorgerufen durch die nukleaere Substanz, die in dieser Hinsicht mit dem, diese Faerbung nicht hervorrufenden Protoplasma kontrastiert.

Diese Faerbung ruehrt von einer durch Gaehrungswirkung hervorgerufenen Oxydation her.

Zur Erklaerung des Eindringens des freien 0's ins Innere des Nukleus, ohne durch die protoplasmische Substanz fixiert zu sein, stellt UNNA die Hypothese der Abwesenheit von Katalase im Nukleus, im Gegensatz zu dem, was im Protoplasma stattfindet, auf.

In Uebereinstimmung mit dieser Hypothese beobachtete dieser Autor, dass die Katalasenmenge mehr oder weniger in Verhaeltnis steht zu dem Reduktionsvermoegen der Gewebe, welche den molekulaeren Sauerstoff (0—0) wieder aktiv machen, da der letztere, durch die Wirkung der Oxygenasen sich wieder in Peroxyd umaendert. In diesem aktiven Zustand wird derselbe im Nukleum aufgelagert.

Kurz, UNNA meint: dass das Protoplasma die Reduktionsstelle ist, da es Katalase und nicht Peroxydase enthaelt und dass der Nukleus die Erzeugungsstelle des aktiven Sauerstoffs ist, da er Peroxydase und nicht Katalase enthaelt.

Es scheint jedoch, dass die Verbreitung der Oxydationskraft im tierischen Organismus mit der Natur des Gewebes variiert.

Zu dieser Schlussfolgerung kommt man wenigstens aus der Arbeit von ABELOUS & BIARNÉS. Mit Hilfe von Salicylaldehyd, welches sich, oxydiert, in Salicylsaeure verwandelt, gruppierten diese Autoren die Organe folgenderweise:

Das Oxydationsvermoegen ist in abnehmender Reihenfolge verschieden fuer: Milz, Lunge, Leber, Schilddruese, Niere, Thymusdruese, Nebennieren, Hoden. Folgen Pankreas, Hirn und Muskeln.

Der Vergleich dieser Untersuchungen mit dem Verfahren von ROEHMANN und SPITHZER (Paraphenylenblau und Naphtol und Natronlauge) gab das folgende Resultat: Froschorgane: Lunge, Milz, Leber, Niere, Hoden, Hirn, Muskel; und fuer Kaninchen-

te resultado: organs de rã: pulmão, baço, figado, rim, testiculo, cerebro, musculo; e para organs de coelho: baço, pulmão e tiroide, figado e rim, pancreas e supra-renais, ovario cerebro e musculo.

Daí se conclue que a substancia muscular e a substancia nervosa tem um poder oxidante muito pequeno.

Nos aparelhos glandulares dever-se-ia, pois, situar as oxidações (ABELOUS e BIARNÉS.)

Do mesmo pensar são FIESSINGER e ROUDOUWSKA e SPANIER e SCHULTZE (*apud* FIESSINGER); para eles as oxidases têm nos aparelhos glandulares, especialmente nas glandulas salivares, uma função local antiseptica e anti-toxica.

VERNON, experimentando em rins triturados de coelho encontrou uma relação entre os lipoides e a ação das oxidases.

Pelo que expuzemos em breve resumo no precedente paragrafo vemos que reina ainda sensivel confusão no estudo dos fermentos oxidantes, não só nas suas funções, na natureza deles, na sua localização em diferentes organs na celula viva, como nas relações que eles mantêm com a estrutura viva, protoplasma ou nucleo, substancias albuminoides ou lipoides.

Desses fermentos têm as catalases sofrido um estudo um pouco mais acurado, tanto nos organismos hijidos como nos patolojicos; se as verificações têm sido de ordem tal que não autorizam esperanças grandes, têm por outro lado deixado entrever quaisquer relações entre esse fator de oxidação e a integridade fisiolojica do organismo.

É assim que variando em limites mais ou menos extensos, mostra-se o poder catalasico diverso de acordo não só com a especie do animal como na mesma especie com as variações de alimentação e peso. O valor da catalase varia no mesmo animal com a natureza do orgam em que é dosado (rim, baço figado, musculo, cerebro, ossos, coração, pulmões (GRINIEW.)

Pelo menos no sangue as verificações de VAN ITALLIE de Utrecht indicam tal variação que esse A. conclue que as catalases que

organe: Milz, Lung und Schilddruese, Leber und Niere, Pankreas und Nebennieren, Eierstock, Hirn und Muskel.

Daraus schliesst man, dass die muskulaere und die nervoese Substanz ein sehr geringes Oxydationsvermoegen besitzen.

In den Druesenapparaten sollen also die Oxydationen gelegen sein (ABELOUS & BIARNÉS).

Derselben Ansicht sind FIESSINGER und ROUDOUWSKA, und SPANIER & SCHULTZE (*in* Fiessinger). Nach diesen Autoren besitzen die Oxydasen in den Druesenapparaten, speziell in den Speicheldruesen, eine lokale, antiseptische und antitoxische Wirkung.

Bei seinen Versuchen mit zerriebenen Kaninchennieren fand VERNON eine Beziehung zwischen den Lipoiden und der Wirkung der Oxydasen.

Aus dem oben kurz Auseinandergesetzten geht hervor, dass im Studium der Oxydationsfermente noch eine betraechtliche Verwirrung herrscht, nicht nur was ihre Wirkungen, ihre Natur, und ihre Lokalisierung in den verschiedenen Organen in der lebenden Zelle anbetrifft, sondern auch betreffs ihrer Beziehungen zum lebenden Bau, zum Protoplasma oder Nukleum, sowie auch zu den Albuminoiden-oder Lipoid-Substanzen.

Von diesen Fermenten sind die Katalasen, sowohl in gesunden als auch in pathologischen Organen ein wenig genauer studiert worden; obwohl die gemachten Beobachtungen einerseits keine grossen Erwartungen zuliessen, so liessen sie andererseits doch wenigstens einige Beziehungen zwischen diesem Oxydationsfaktor und der physiologischen Integritaet des Organismus durchblicken.

Auf diese Weise zeigt sich, in mehr oder weniger ausgedehnten Grenzen, die Katalasenkraft verschieden, nicht nur nach der Tierart, sondern auch nach den Ernaehrungs- und Gewichtsschwankungen derselben Art. Der Wert der Katalase variiert in demselben Tiere je nach der Natur des Organs, in welches sie dosiert wird (Niere, Milz, Leber, Muskel, Hirn, Knochen, Herz, Lungen (GRINIEW.)

Wenigstens im Blute zeigen die Beobachtungen von VAN ITALLIE aus Utrecht solche Variationen, sodass dieser Autor zu der Schlussfolgerung kommt, dass die im

se encontram no sangue de diversas especies animais não são identicas.

Esse A. verificou nos diferentes animais abaixo especificados os seguintes valores catalasicos:

Cavalo (sangue venoso)	288
Cavalo (sangue arterial)	438
Boi	136
Cabra	58
Pombo	4

O poder catalasico era avaliado pela mensuração em cc. do O desprendido á pressão de 0,760 mm. quando o sangue era posto em contato com uma solução de H_2O_2 a 1:100.

BATELLI e HALIFF pensam que os mesmos organs de animal da mesma especie contem quasi sempre a mesma quantidade de catalase e que esta quantidade não se acha em relação com a temperatura nem com a nutrição.

A nossa observação mostra entretanto que as catalases do sangue de animais da mesma especie podem variar em limites bastante grandes.

Já LOCKEMANN e THIES tinham visto que o valor catalasico do sangue dos fetos de coelho era muito mais baixo que o do sangue materno.

No presente trabalho tratamos de indagar as relações que o valor catalasico do sangue guarda com a cráse morfolojica sanginea e quais as variações que sofre, no curso da tuberculose experimental aguda.

O mesmo foi investigado em relação á tuberculose cronica no homem (tuberculose pulmonar) pelo DR. LOURENÇO DE ANDRADE, o que constituiu assunto de seu trabalho inaugural. A tecnica usada para a dosajem da catalase foi a proposta por JOLLES que tambem adotámos em nossas investigações a exemplo de LOCKEMANN, com quem trabalhamos sobre esse assunto.

Como acompanhámos de perto os trabalhos do DR. LOURENÇO DE ANDRADE, como Chefe do laboratorio da 3º Cadeira de Clinica cirurjica, sob a sabia direção do eminente Prof. DR. PAES LEME, da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro pedimos-lhe

Blute verschiedener Tierarten beobachteten Katalasen nicht identisch sind.

Dieser Autor beobachtete in den hier angegebenen Tieren die folgenden Katalasenwerte:

Pferd (venoeses Blut)	288
Pferd (arterielles Blut)	438
Ochse	136
Ziege	58
Taube	4

Das Katalasenvermoegen wurde geschaetzt durch die Messung nach cc. des bei einem Druck von 0,760 mlm. in Freiheit gesetzten O's, nachdem das Blut mit einer Loesung von H^2O^2 von 1: 100 in Kontakt gebracht worden war.

BATELLI & HALIFF meinen, dass dieselben Organe derselben Tierart fast immer dieselbe Katalasenmenge besitzen und dass diese Menge weder zur Temperatur noch zur Ernaehrung in Beziehung steht.

Unsere Beobachtung zeigt jedoch, dass die Katalasen des Blutes von Tieren derselben Art innerhalb ziemlich weiten Grenzen schwanken koennen.

Schon LOCKEMANN und THIES hatten beobachtet, dass der Katalasenwert des Blutes von Kaninchenfoetus viel niedriger war als derjenige des Mutterblutes.

In dieser Arbeit werden wir versuchen, die Beziehungen des Katalasenwertes des Blutes zur morphologischen Blutkrase zu erforschen, und welchen Schwankungen derselbe im Laufe der akuten experimentellen Tuberculose unterworfen ist.

Dasselbe Thema bearbeitete schon Herr Dr. LOURENÇO DE ANDRADE in seiner Inaugural-Dissertation, aber in Bezug auf die chronische Tuberkulose des Menschen (Lungentuberkulose). Er verwandte die von JOLLES fuer die Dosierung der Katalase vorgeschlagene Technik, welche auch wir, nach dem Beispiel LOCKEMANN's, mit dem wir hinsichtlich dieses Themas zusammen gearbeitet haben, in unseren Untersuchungen anwandten.

Da wir als Laboratoriumsvorsteher des 3. Lehrstuhls der chirurgischen Klinik den Arbeiten beigewoht haben, welche Herr Dr. LOURENÇO DE ANDRADE unter Leitung des Herrn Prof. Dr. PAES LEME von der medizinischen Fakultaet zu Rio de Janeiro ausfuerhrte, so bitten wir diesen

venia para aditarmos as nossas conclusões áquelas a que chegou.

E' assim que em 12 casos de tuberculose pulmonar verificou ele a baixa do poder catalasico do sangue em 7 doentes (medias de 7,5 e 9,5). Os outros 5 mostravam a cátalase inalteravel ou levemente aumentada (13,3 a 17,75).

Estudando a formula hemo-leucocitaria desses casos verificou ele.

1º O aumento do valor catalasico acompanha o aumento do numero de hematias.

2º Não ha relação constante entre o aumento das hematias e o aumento do valor catalasico do sangue do mesmo individuo.

3º Não existe nenhuma relação entre o valor catalasico e o numero de leucocitos.

4º As variações dos leucocitos expressas nas formulas hemo-leucocitarias não acompanham regularmente as variações do poder catalasico do sangue.

5º Nota-se que o valor catalasico do sangue dos individuos tuberculosos com formula hemo-leucocitaria de prognostico favoravel (limfocitose, aumento dos mononucleares e eosinofilos) é aumentado.

A observação da temperatura e da marcha da infeção dos casos observados mostrou:

a) que o poder catalasico não baixa na infeção tuberculosa dos primeiros periodos e quando a formula hemo-leucocitaria expressa prognostico favoravel;

b) que o poder catalasico baixa na infeção tuberculosa, no terceiro e quarto periodo;

c) que não existe relação entre a curva catalasica e a curva termica.

A conclusões interessantes tambem chegou GRINIEW dosando a catalase dos organs de cobaias tuberculizadas. Resulta de suas observações que os pulmões são os organs que mostram maior diminuição do poder catalasico. Seu poder fica diminuido de cerca de 20 %.

Para o estudo da variação do poder catalasico do sangue na infeção tuberculosa aguda, tomamos para tipo de infeção o tipo YERSIN, determinado pela inoculação de tuberculose aviaria na veia marjinal da orelha do coelho. A evolução da infeção se processou em cerca de 20 dias.

Herrn, um Erlaubnis, unsere Schlussfolgerungen den seinigen hinzufuegen zu duerfen.

Bei 12 Faellen von Lungentuberkulose beobachtete dieser Autor in 7 Kranken die Abnahme des Katalasenvermoegens des Blutes (Durchschnitt von 7,5 und 9,5). Die uebrigen 5 Kranken zeigten eine unveraenderliche oder leicht zugenommene Katalase (13,3 bis 17,75).

Bei der Untersuchung der haemoleukozytaeren Formel dieser Faelle stellte er fest:

1. Die Zunahme des Katalasenwertes begleitet die Zunahme der Anzahl der roten Blutkoerperchen.
2. Es giebt keine konstante Beziehung zwischen der Zunahme der roten Blutkoerperchen und der Zunahme des Katalasenwertes des Blutes desselben Individuums.
3. Es existiert nicht die geringste Beziehung zwischen Katalasenwert und Leukozytenanzahl.
4. Die in den haemoleukozytaeren Formeln ausgedrueckten Schwankungen der Leukozyten begleiten die Katalasenwertschwankungen des Blutes nur unregelmaessig.
5. Man beobachtet, dass der Katalasenwert des Blutes tuberkuloeser Individuen mit einer eine guenstige Prognose andeutenden haemoleukozytaeren Formel (Lymphozytose, Zunahme der mononukleaeren und eosinophilen Zellen) zugenommen hat.

Die Beobachtung der Temperatur und des Verlaufs der Infektion zeigte in den beobachteten Faellen:

a) dass der Katalasenwert nicht abnimmt in der tuberkuloesen Infektion der ersten Perioden, und wenn die haemoleukozytaere Formel eine guenstige Prognose ausdrueckt.

b) dass das Katalasenvermoegen abnimmt in der tuberkuloesen Infektion der dritten und vierten Periode;

c) dass es keine Beziehung giebt zwischen Katalasen-und Temperaturkurve.

Zu interessanten Resultaten kam auch GRINIEW bei der Dosierung der Katalase der verschiedenen Organen tuberkuloes infizierter Meerschweinchen. Aus seinen Beobachtungen ergab sich, dass die Lungen diejenigen Organe sind. welche die groesste Abnahme des Katalasenvermoegens zeigen.

A amostra de tuberculose escolhida foi a isolada do papagaio, oriunda do Instituto Pasteur de Paris.

Precisavamos, porém, conhecer as variações fisiolojicas do valor catalasico do sangue do coelho entre nós. Foi o que fizemos primeiramente, usando da seguinte

Tecnica:

A – Solução de sangue ao milesimo.

Toma-se uma pipeta capilar graduada ao milesimo e colhe-se em uma veia marjinal da orelha do coelho 25 milesimos de sangue que se dilue em 25 cc. de agua fisiolojica esterilizada.

Esta diluição deve ser feita com bastante rapidez para evitar causas de erro.

B – Solução de peridrol MERCK a 1 por cem., neutra, feita do seguinte modo:

Toma-se 3 cc. de peridrol MERCK e coloca-se em balão jaujé de 100 cc., completando o volume com agua destilada.

C – Solução de $KMnO^3$ a 3,7195 por mil de agua distilada. A solução depois de feita fica alguns dias em repouso para depois ser titulada pela solução

D – Solução de sal de MOHR'S, feita com 4,6123 de sal para mil de agua distilada.

Esta solução deve corresponder em igual volume com a solução de permanganato, e, nessas condições cada cc. de permanganato corresponderá a 0,002 de H_2O_2.

Titula-se a solução B com a solução C.

Suponhamos que para 5 cc. da solução de peridrol empregue-se 25 cc. da solução de permanganato. Sabendo que cada cc. da solução de permanganato corresponde a 0,002 c. de H_2O_2, por simples relação ter-se-á o titulo da solução de peridrol usada.

A solução de peridrol antes de ser titulada deve ser acidulada com solução de acido sulfúrico a 10 %.

Conhecidos os titulos dessas diversas soluções, tomam-se 10 cc. da diluição de sangue ao milesimo e misturam-se com 15 cc. da solução de peridrol, que já fora titulada, em um balão de EHRLENMEYER. Coloca-se na estufa a 37° C. na ausencia de luz durante 2

Ihr Katalasenvermoegen nahm ungefaehr um 20 % ab.

Fuer die Untersuchung der Schwankung des Katalasenvermoegens des Blutes in der akuten tuberkuloesen Infektion, wandten wir als Infektionstypus den Typus YERSIN an, welcher durch die Einimpfung der Voegeltuberkulose in die Ohrvene des Kaninchens bestimmt wird. Die Infektion entwickelte sich in ungefaehr 20 Tagen.

Der gewaehlte Tuberkulosestamm war ein vom Papagei isolierter Stamm aus dem Pariser Pasteur-Institut.

Zunaechst war es fuer uns noetig, die physiologischen Schwankungen des Katalasenvermoegens des hiesigen Kaninchenblutes zu kennen. Dies erforschten wir unter Anwendung folgender

Technik:

A – Blutloesung auf das tausendfache.

Man entnimmt mittelst einer auf Tausendstel graduiirten Kapillarpipette aus einer Randohrvene des Kaninchens 25 Tausendstel Blut, und verduennt dasselbe in 25 cc. sterilizierter Kochsalzloesung.

Diese Handlung muss moeglicht schnell ausgefuehrt werden, um Fehlerquellen zu vermeiden.

B—Loesung von Perhydrol Merck zu 1 per ccm., neutral, folgenderweise hergestellt:

Man nimmt 3cc. Perhydrol MERCK in einen Messkolben von 100cc. und fuellt denselben mit destilliertem Wasser auf.

C – $KMnO^3$ – Loesung von 3,7195 in einem Liter destillierten Wassers. Man laesst die Loesung einige Tage stehen und titriert dieselbe danach mit der Loesung

D – MOHRsche Salzloesung, 4,6123 Salz in einem Liter destilliertem Wasser.

Diese Loesung muss in gleichem Volumen der Permanganatloesung entsprechen und unter diesen Verhaeltnissen wird je 1cc. der Permanganatloesung, 0,002 von H^2O^2 entsprechen.

Man titriert die Loesung B mit der Loesung C.

Nehmen wir an, dass fuer 5 cc. der Perhydrolloesung 25 cc. der Permanganatloesung verwandt werden. Da wir wissen, dass je 1 cc. der Permanganatloesung, 0,002 von H^2O^2 entspricht, so erhalten wir durch einfache Ableitung den Titer der gebrauchten Perhydrolloesung. Letztere soll vor der Titrierung mit einer Schwefelsaeureloesung von 10 % sauer gemacht worden.

Nachdem die Titer dieser verschiedenen Loesungen bekannt sind, nimmt man 10 cc.

horas. Escolhemos a temperatura de 37º para maior analojia com o meio animal.

Terminado o prazo paraliza-se a ação de catalase ajuntando um pouco da solução sulfurica. Procede-se então á titulação com a solução de permanganato.

Calculo: Suponhamos que pela titulação dos 15 cc. da solução de peridrol tivessem sido necessarios 73,5 cc. da sol. de $KMnO_4$ e que pela titulação de 15 cc. da sol. de peridrol a que se juntou a diluição de sangue, cuja catalase se quer dozar, tivessem sido somente gastos 32,5 cc.; a diferença entre as duas titulações representará a quantidade de H_2O_2 decomposta pela catalase dos 10 cc. da diluição de sangue.

Como sabemos que cada cc. da sol. de permanganato equivale a 0,002 grs. de H_2O_2 ter-se-á.

$$\begin{array}{r} 73{,}5 \\ 32{,}5 \\ \hline 41{,}0 \end{array}$$

Ora 41,0 x 0,002=0,082 de peridrol decomposto por 0,01 de sangue puro existente nos 10 cc. da diluição ao milesimo. Para referir ao cc. basta multiplicar 0,082 por 100

Logo 8,2 é o valor catalasico do sangue em questão.

Pela experimentação em coelhos normais de circa de 2 quilos de peso deduzimos das tabelas I e II, que apresentamos como exemplo dos series feitas.

que:

a) a baixa do valor catalasico do sangue acompanhou a diminuição do peso do animal e diminuição do numero de hematias.

b) não houve alteração sensivel no numero de leucocitos nem na curva termica do animal.

c) não houve relação exata nem constante entre as variações do numero de hematias e as variações do poder catalasico do sangue.

A conclusões semelhantes jáha viam chegado WINTERNITZ e PRATT.

A conclusões analogas chegamos ainda com o estudo da infeção tuberculosa aguda do coelho.

der tausendfachen Blutverduennung und mischt dieselben in einem ERLENMEYER-Kolben mit 15 cc. der titrierten Perhydrolloesung. Diese Mischung stellt man unter Lichtabschluss 2 Stunden in den Thermostat von 37º C.

Wir waehlen diese Temperatur wegen der Aehnlichkeit mit dem tierischen Mittel.

Nach Ablauf der 2 Stunden laehmt man die Taetigkeit der Katalase durch Beigabe von etwas Schwefelloesung. Alsdann schreitet man zur Titrierung mit der Permanganatloesung.

Berechnung: Nehmen wir an, dass fuer die Titrierung der 15 cc. der Perhydrolloesung 73,5 cc. der $KMnO^4$—Loesung noetig waren und dass fuer die Titrierung der 15 cc. Perhydrolloesung, zu welcher eine Verduennung des Blutes, dessen Katalase man dosieren will, beigefuegt worden ist, nur 32,5 cc. verwandt worden sind, so entspricht der Unterschied zwischen den beiden Titrierungen der durch die Katalase der 10 cc. der Blutverduennung zersetzten H^2O^2—Menge.

Da wir wissen, dass 1 cc. der Permanganatloesung 0,002 grs. von H^2O^2 entspricht erhaelt man:

$$\begin{array}{r} 73{,}5 \\ 32{,}5 \\ \hline 41{,}0 \end{array}$$

41,0×0,002=0,082 Perhydrol zersetzt durch 0,01 reinen Blutes, welches in den 10 cc. der tausendfachen Verduennung enthalten war. Zur Angabe in cc. genuegt es 0,082 mit 100 zu multiplizieren.

8,2 ist also der Katalasenwert des betreffenden Blutes.

Durch unsere Experimente an normalen Kaninchen von ungefaehr 2 Kilo Gewicht ersehen wir aus den Tabellen I und II, welche wir hier als Beispiel der Serien geben, folgendes:

a) Die Abnahme des Katalasenwertes des Blutes begleitete die Abnahme des Gewichtes des Tieres und die Abnahme der Anzahl roter Blutkoerperchen.

b) es fand keine merkliche Veraenderung weder in der Leukozytenzahl noch in der Temperaturkurve des Tieres statt.

c) es gab weder genaue noch konstante Beziehung zwischen den Schwankungen der Anzahl roter Blutkoerperchen und denjenigen des Katalasenwertes des Blutes.

Zu aehnlichen Schlussfolgerungen waren schon WINTERNITZ & PRATT gekommen.

Zu analogischen Schlussfolgerungen kamen wir auch bei Untersuchung der akuten tuberkuloesen Infektion des Kaninchens.

Vemos pelas observações que acima transcrevemos que a elevação ou baixa da temperatura do animal era independente das alterações do valor catalasico do sangue; no entretanto era constante a diminuição desse valor após a inoculação da tuberculose. A baixa mais acentuada mostrava-se nos dois dias que se seguiam ao dia de inoculação e depois se mantinha ela até a morte do animal, decrecendo dia a dia, ou se se elevava um pouco não atinjia nunca mais as proximidades do valor inicial. Era notavel e constante a discordancia existente sempre, no inicio da reação do animal á infeção, entre a curva termica e a curva do valor catalasico do sangue.

Conclusões

Em resumo: nos individuos normais (homem coelho) o aumento ou diminuição do valor catalasico do sangue, acompanha o aumento ou diminuição do numero de hematias, sem que haja relação exata nem constante entre esses dois valores.

Do mesmo modo não existe relação o valor catalasico do sangue e o numero dos loucocitos que não acompanham regularmente, por suas variações, as variações do poder catalasico do sangue.

No homem tuberculoso (tuberculose pulmonar) o valor catalasico do sangue é aumentado, quando coincide com uma formula hemoleucitaria de prognostico favoravel (limfocitose, aumento de mononucleares e eosinofilos). Observa-se ainda que o poder catalasico não baixa nos primeiros periodos de infeção tuberculosa e quando a formula hemoleucocitaria expressa prognostico favoravel; o contrario sucede nos periodos finais, em que esse valor baixa. — Não se acha nenhuma relação entre a curva catalasica e a curva termica.

Nos coelhos vitimas de infeção tuberculosa aguda a elevação ou baixa de temperatura do animal era independente das alterações do valor catalasico do sangue, sendo emtanto constante a diminuição desse valor após a inoculação virulenta. A baixa acentuada dois dias depois da inoculação, mantinha-se

Aus den obigen Beobachtungan, sehen wir, dass die Zu—oder Abnahme der Temperatur des Tieres von den Aenderungen des Katalasenwertes des Blutes unabhaenglich war; konstant war jedoch die Abnahme dieses Wertes nach der Einimpfung der Tuberkulose. Die staerkste Abnahme zeigte sich in den ersten zwei Tagen nach der Einimpfung und hielt an bis zum Tode des Tieres, mit taeglicher Abnahme, und wenn der Wert auch ein wenig stieg, gelangte derselbe doch niemals mehr in die Naehe des Anfangswertes. Merkwuerdig und konstant war, im Anfang der Reaktion des Tieres auf die Infektion, die andauernde Ungleichheit zwischen der Temperaturkurve und der Kurve des Katalasenwertes des Blutes.

Schlussfolgerungen:

Kurz: in den normalen Individuen (Mensch und Kaninchen) begleitet die Zu- oder Abnahme des Katalasenwertes des Blutes die Zu-oder Abnahme der Anzahl der roten Blutkoerperchen, ohne dass es weder eine genaue noch konstante Beziehung zwischen diesen beiden Werten giebt.

Ebenso gibt es auch keine Beziehung zwischen dem Katalasenwert des Blutes und der Leukozytenanzahl, welche in ihren Schwankungen die Katalasenwert-Schwankungen des Blutes nich regelmaessig begleiten.

Im tuberkuloesen Menschen (Lungentuberkulose) nimmt der Katalasenwert des Blutes zu, wenn er mit einer eine guenstige Prognose ausdrueckenden haemoleukozytaeren Formel zusammentrifft (Lymphozytose, Zunahme der mononukleaeren und der eosinophilen Zellen). Man beobachtet weiter, dass der Katalasenwert nicht abnimmt in den ersten Perioden der tuberkuloesen Infektion und wenn die leukozytaere Formel eine guenstige Prognose ausdrueckt; das Gegenteil findet statt in den Endperioden, in welchen dieser Wert abnimmt. — Man findet keine Beziehung zwischen der Katalasen—und der Temperaturkurve.

Bei den Kaninchen, welche der akuten tuberkuloesen Infektion zum Opfer fielen, war die Zu—oder Abnahme der Temperatur der Tiere von den Schwankungen des Katalasenwertes des Blutes unabhaengig; nach der virulenten Einimpfung ist die Abnahme dieses Wertes jedoch konstant. Die starke Abnahme zwei Tage nach der Einimpfung hielt an bis zum Tode des Tieres, indem der
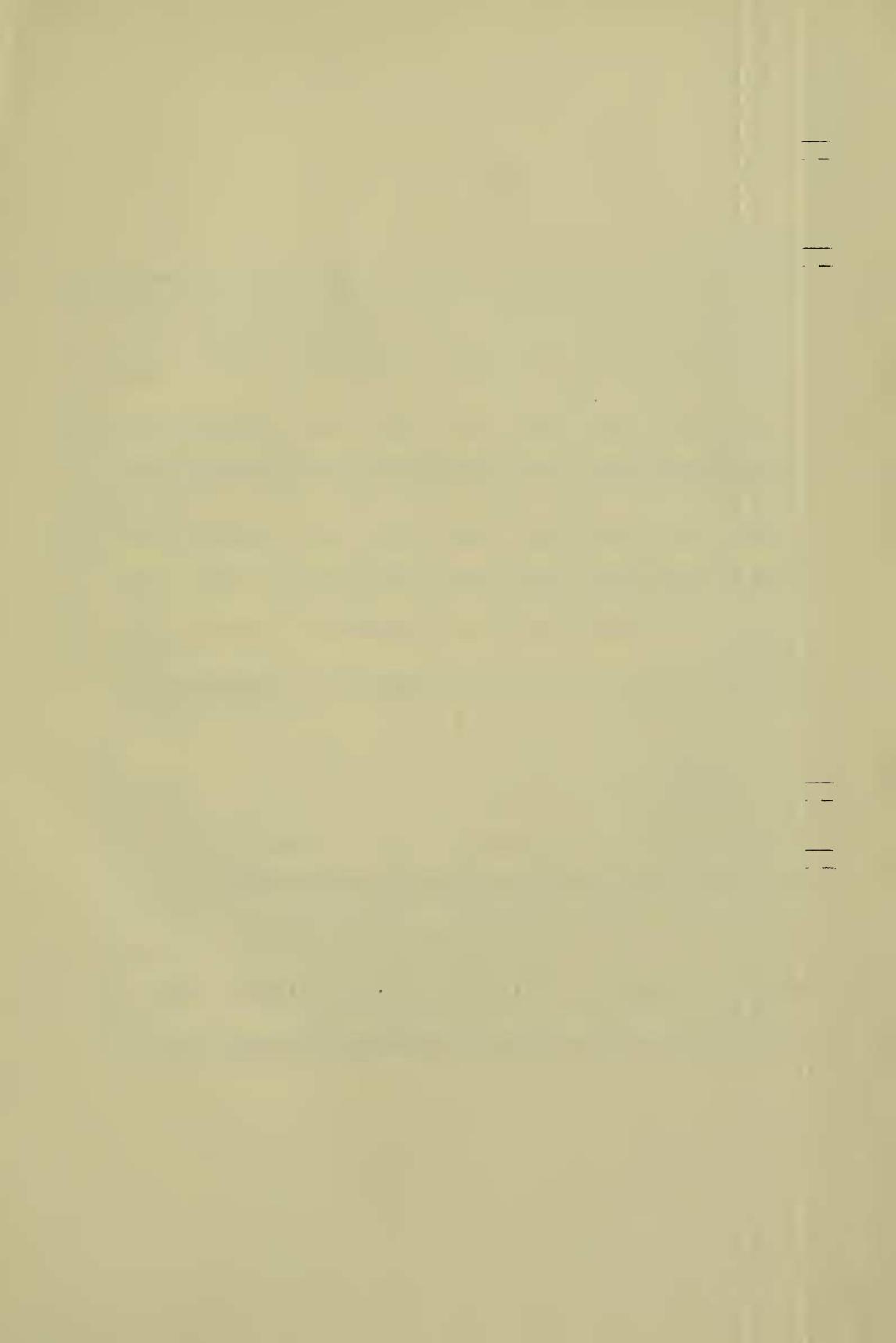
TABELA I

Tage	Dias	1	3	5	7	9	11	15	17	19	22	24	25	26	27	28	29
Katalase	Catalase	10.0	10.8	9.8	10.2	10.0	10.2	10.5	9.8	9.5	10.0	9.2	9.0	9.0	9.5	9.2	9.0
Temperatur	Temperatura	40.1	40.2	40.2	40.1	40.2	40.3	40.5	40.1	39.9	39.8	39.9	40.1	40.2	40.1	40.3	40.5
Rote Blut-koerperchen	Hematias	5.400.000	5.420.000	5.200.000	5.220.000	5.100.000	5.000.000	5.100.000	5.200.000	4.700.000	4.800.000	4.400.000	4.500.000	4.300.000	4.400.000	4.600.000	4.400.000
Leukozyten	Leucocytos	5.200	5.300	5.100	5.200	5.100	5.300	5.000	5.100	5.200	5.100	5.000	4.900	5.100	5.200	5.200	5.300
Gewicht	Peso	2.k 120	2.k 100	2.k 050	2.k 100	2.k 050	2.k 050	2.k 050	2.k 000	1.k 950	1.k 900	1.k 850	1.k 900	1.k 850	1.k 850	1.k 800	1.k 750

TABELA II

Tage	Dias	1	3	5	7	9	11	15	17	19	22	25	26	27	28	29
Katalase	Catalase	11.0	11.0	10.6	9.5	10.5	10.5	10.0	10.25	9.6	9.8	10.0	9.5	10.2	9.8	9.6
Temperatur	Temperatura	40.1	40.2	40.1	39.9	40.2	40.2	39.8	40.2	39.7	39.6	39.8	40.1	39.7	39.9	40.2
Rote Blut-koerperchen	Hematias	5.200.000	5.100.000	5.200.000	5.020.000	5.200.000	5.400.000	5.100.000	5.200.000	5.300.000	5.300.000	5.500.000	5.000.000	5.100.000	5.200.000	5.000.000
Leukozyten	Leucocytos	5.200	5.800	5.000	5.300	5.100	5.300	5.200	5.100	5.000	5.100	5.000	5.000	4.900	5.100	5.400
Gewicht	Peso	1.k 980	1.k 950	1.k 900	1.k 900	1.k 850	1.k 800	1.k 800	1.k 750	1.k 760	1.k 700	1.k 700	1.k 750	1.k 800	1.k 750	1.k 800

Observações:

Valor catalasico do sangue tomado a 37° C. na ausencia de luz.

Serie B
Coelho I

Temperatura rectal ————
Valor catalasico — — — — —

Bemerkungen

Katalasenwert des Blutes, genommen bei 37° C. unter Lichtabschluss.

Reihe B.
Kaninchen I.

Rectal temperatur ————
Katalasenwert — — — — —

Valor catalasico do sangue, tomado a 37 C na ausencia de luz.

Serie B.
Coelho II

Temperatura rectal ————
Valor catalasico — — — — —

Katalasenwert des Blutes, genommen bei 37° C. unter Lichtabschluss.

Reihe B.
Kaninchen II.

Rectal temperatur ————
Katalasenwert — — — — —

Temp.	V. cat.	Setembro								Outubro								
		17	18	20	21	24	27	28	30	1	2	3	5	7	8	10	12	